INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº88

BUSCA REALIZADA EM 6 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAÇÃO COM BCG

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Nesta revisão, é discutida a patogênese de MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2, com foco no papel das citocinas na patologia e comorbidades na COVID-19. Foi avaliada ainda a resposta imune antiviral da vacinação com BCG e o papel potencial da imunidade treinada na proteção precoce contra SARS-CoV-2. O vírus SARS-CoV-2 mostrou ~79,0% de identidade do genoma para SARS-CoV e ~50% para MERS CoV, estudos *in vitro* identificaram que três citocinas em comum estão elevadas na patogênese destes vírus: IL-6, IP-10 e IFN-γ. A alta concentração de citocinas e quimiocinas na COVID-19 em pacientes com doenças preexistentes e fatores de risco (diabetes, DPOC, hipertensão e doenças cardiovasculares) intensificam a inflamação associada à hiper-citocinemia, resultando em complicações letais na infecção por SARS-CoV-2. A vacinação com BCG é discutida como estratégia para controlar o Super Ciclone de Citocinas em pacientes da COVID-19 e fatores de risco preexistentes. A OMS recomenda o uso de BCG em países altamente endêmicos para TB e hanseníase, e alguns estudos relataram o uso da vacina no tratamento intravesical no câncer de bexiga. A BCG proporcionou imunidade contra infecções do trato respiratório, mesmo em uma faixa etária idosa, e foi capaz de promover resposta imune inata contra patógenos, como vírus e parasitas, denominada imunidade treinada, que é definida como o "*recall*" do sistema imunológico inato via reprogramação epigenética. Baseado em experimentos *in vitro* e modelos animais com outros agentes virais, os autores concluem que a vacinação com BCG tem o potencial de atuar como agente protetor contra o SARS-CoV-2, sendo importante estudar o impacto da infecção por COVID-19 em pacientes com comorbidades nos países vacinados e não vacinados com BCG. Apesar de vários estudos apoiarem a hipótese do papel imune inato inespecífico desta estratégia, algumas controvérsias foram relatadas. Os autores citam ainda que atualmente existem 17 ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliar a imunidade treinada induzida por BCG contra o SARS-CoV-2.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta a para avaliar a revisão narrativa. Apesar disso, o artigo descreve a cascata inflamatória na infecção por SARS-CoV-2, especialmente em pessoas com doenças preexistentes e fatores de risco. São discutidos também o papel da vacinação com BCG contra outros patógenos e a necessidade de aprofundar a investigação sobre os efeitos benéficos desta vacina contra a COVID-19, incluindo a menção aos ensaios clínicos em andamento.

LOPINAVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA, IFN-α

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Os autores deste trabalho realizaram um estudo clínico randomizado, aberto, e prospectivo em um centro médico na China, para comparar a eficácia de três regimes de tratamento antiviral em pacientes com COVID-19 de grau leve a moderado. Os desfechos observados incluíram a diferença no intervalo de tempo para atingir exame negativo para a detecção do SARS-CoV-2, a proporção de pacientes com exame negativo no dia 14, a mortalidade no dia 28, a proporção de pacientes reclassificados

como graves e eventos adversos durante o período do estudo. Um total de 101 participantes foram distribuídos randomicamente em um dos três grupos: ribavirina (RBV) + interferon-α (IFN-α), lopinavir/ritonavir (LPV/r) + IFN-α e RBV + LPV/r + IFN-α na proporção de 1:1:1. Após exclusão por desistências e reclassificação da gravidade da doença, 27 (81,8%) pacientes completaram o regime de RBV + IFN-α, 28 (77,8%) pacientes completaram o regime de LPV/r + IFN-α e 21 (65,6%) pacientes completaram o regime de RBV + LPV/r + IFN-α. Os resultados desse estudo demonstraram que os intervalos médios entre a linha de base do tempo necessário para atingir exame negativo para o SARS-CoV-2 foram 12, 11 e 13 dias nos grupos tratados com RBV + IFN-α, o LPV/r + IFN-α e RBV + LPV/r + IFN-α, respectivamente (p = 0,49). Ademais, fora observado que a proporção de pacientes com negatividade para SARS-CoV-2 no dia 14 no grupo tratado com RBV + IFN-α, no grupo tratado com LPV/r + IFN-α e no grupo tratado com RBV + LPV/r + IFN-α foi de 63,0% (17/27), 67,9% (19/28) e 57,1% (12/21), respectivamente, e 88,9% (24/27), 96,4% (27/28)) e 95,2% (20/21), respectivamente, no dia 28. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de tratamento. Em relação à proporção de pacientes com progressão da doença, os investigadores verificaram que um paciente (3,0%) no grupo tratado com RBV + IFN-α, dois pacientes (5,6%) no grupo tratado com LPV/r + IFN-α e dois pacientes (6,3%) no grupo tratado com RBV + LPV/r + IFN-α foram reclassificados como casos graves de COVID-19. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada. Quanto à avaliação de efeitos adversos, uma proporção significativamente maior de vômito foi observada apenas no grupo tratado com RBV + LPV/r + IFN-α, em comparação com os outros dois grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de outros eventos adversos, incluindo lesão hepática, distúrbios eletrolíticos, disfunção da coagulação e contagem sanguínea completa anormal. Cabe informar, ainda, que nenhuma morte foi observada no grupo de estudo. Concluindo, os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente aparente entre os três esquemas terapêuticos antivirais em termos de eficácia antiviral em pacientes com COVID-19 de grau leve a moderado.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1) Geração da sequência aleatória: feita através de programa computacional (risco de viés baixo). 2) Ocultação de alocação: utilizando um processo aberto de randomização (alto risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5) Desfechos incompletos: razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção (alto risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE PROSPECTIVA \ BANGLADESH

Trata-se de estudo observacional e prospectivo, realizado em um hospital de Bangladesh. Todos os pacientes deste estudo foram testados para SARS-CoV-2 e foram positivos. Em alguns casos, quando os pacientes desenvolveram complicações graves, estes foram encaminhados para o hospital terciário na capital. Um total de 33 pacientes foi incluído com base em critérios de inclusão e exclusão. Todos os pacientes receberam tratamento padrão de atendimento (SoC), os quais incluíam medicamentos antipiréticos para controlar a febre, analgésicos para aliviar a dor, oxigênio para controlar o desconforto respiratório e solução salina para manter a hidratação adequada. Um regime medicamentoso que incluiu hidroxicloroquina (400 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, seguida de 200 mg, três vezes ao dia do dia 2 ao 10) e azitromicina (dose de 500 mg no primeiro dia, seguida de 250 mg por dia durante 4 dias) foi administrado a todos os pacientes. Dos 33 pacientes com COVID-19, 25 eram do sexo masculino e 8 do feminino. A idade dos pacientes variou de 18 a 65 anos, com média de 36,6 anos. Nesta coorte, alguns pacientes apresentaram comorbidades, como a hipertensão, relatada por nove pacientes, e diabetes mellitus em cinco pacientes. Dois pacientes também apresentaram histórico de cardiopatia isquêmica e um paciente apresentou doença pulmonar obstrutiva crônica. Vinte e dois pacientes tiveram febre e 24 estavam com tosse. Dificuldade respiratória foi observada em oito pacientes. Além disso, alguns pacientes relataram sintomas como aperto no peito, mialgia, anosmia e diarreia. Dois pacientes foram encaminhados para o hospital terciário na capital. Um deles possuía SpO2 de 73% e o outro 88% e evidência de pneumonia na radiografia de tórax. No hospital de referência, eles receberam tratamento extensivo e receberam alta após a recuperação. Apenas um paciente com COVID-19 incluído na coorte morreu após desenvolver pneumonia. Este paciente também teve infração miocárdica inferior durante a internação. Dos 33 pacientes, 30 receberam alta após serem negativos para SARS-CoV-2 por duas vezes, com intervalo de 24 horas entre as testagens. As comorbidades não tiveram efeito adverso na sobrevida ou progressão da COVID-19. Parece que a maioria dos pacientes com COVID-19 pode ser adequadamente gerenciada pelo padrão de tratamento com o suporte de medicamentos. No entanto, o diagnóstico precoce e a hospitalização com cuidados adequados podem ser variáveis importantes para uma melhor sobrevida.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não ter grupo controle, não citar estratégias para lidar com fatores de confundimento, não reportar o tempo de seguimento, e se o seguimento foi completo ou se houve perdas. Ademais, o tamanho amostral foi pequeno.

VÁRIOS MEDICAMENTOS

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Terapia antiviral, Arbidol, Ribavirina, Ganciclovir, Oseltamivir, IFN-α, Antibioticoterapia, Glicocorticoides, Imunoglobulina, vitamina C, antifúngicos: Trata-se de uma coorte retrospectiva que teve como objetivo avaliar e descrever as características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de pacientes com COVID-19 grave. Foram incluídos 681 pacientes adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 grave, admitidos em um hospital chinês entre 3 de janeiro de 2020 a 9 de abril de 2020. Os dados epidemiológicos, demográficos, clínicos, laboratoriais, tratamentos recebidos e de desfecho foram coletados e avaliados. Os desfechos primários analisados foram mortalidade por todas as causas durante a hospitalização e alta hospitalar. Os desfechos foram usados ??para dividir os participantes em dois grupos: sobreviventes e não sobreviventes. A idade mediana dos participantes do estudo foi de 65 anos (IQR 54.0–72.0), variando de 27 a 98 anos; 53,2% eram do sexo masculino e 104 (15,3%) morreram. Hipertensão (43,0%) foi a comorbidade mais comum, seguida por diabetes (16,7%) e doença arterial coronariana (DAC, 11,7%). Os principais sintomas clínicos dos pacientes foram febre (85,9%), tosse seca (67,8%) e fadiga (51,9%). Do total de 681 pacientes, 666 (97,8%) receberam tratamento antiviral, incluindo arbidol, ribavirina, ganciclovir ou oseltamivir, etc. A proporção de pacientes que recebeu antibioticoterapia ou imunoglobulina e tratamento com glicocorticoide foi de 83,8%, 54,6% e 48,8% , respectivamente. Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes usaram mais antibióticos, glicocorticoides, imunoglobulina e antifúngicos, enquanto que menos arbidol foi administrado ($p < 0,05$). Idade, proporção de neutrófilos/linfócitos (RNL), lesão miocárdica aguda e níveis de proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (DHL) e contagem de células T CD3 foram independentemente associados à morte. Foi observado que os fármacos arbidol e ribavirina apresentaram efeito protetor para o desfecho morte. A combinação de RNL e lesão aguda do miocárdio na admissão (AUC = 0,914) foi um preditor de mortalidade melhor que a combinação de RNL, PCR, DHL e lesão aguda do miocárdio. Havia 312 (45,8%) pacientes com doença cardiovascular, dos quais 23,4% morreram. Como conclusão, os autores defendem que pacientes com RNL alta (> 6,66) e lesão miocárdica requerem uma estratégia de tratamento mais agressiva. Informam que os fármacos arbidol e ribavirina podem ser benéficos em casos graves de COVID-19. Para os pacientes com COVID-19 e doença cardiovascular, os betabloqueadores e IECA/BRA, bem como o arbidol e a ribavirina também foram eficazes. Por fim, os autores comunicam que aguardam os resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados atualmente em andamento, que podem fornecer recomendações terapêuticas eficazes para pacientes com COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07 de 11 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo retrospectivo, onde vários fatores de confusão podem ter influenciado os desfechos clínicos avaliados. Não fica claro se todos esses fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises conduzidas. Não há informação sobre o período de acompanhamento dos pacientes. Por fim, os próprios autores descrevem que o tamanho da amostra da população do estudo não foi grande o suficiente. Alertam que são necessários ensaios multicêntricos para confirmar os resultados apresentados neste estudo.

GLICOCORTICOIDE, OSELTAMIVIR OU GANCICLOVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

O estudo foi conduzido com 1190 pacientes adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 atendidos no Hospital de Doenças Infecciosas de Wuhan de 29 de dezembro de 2019 a 28 de fevereiro de 2020. Os dados clínicos, incluindo características, informações laboratoriais e de imagem e tratamentos foram extraídos dos prontuários eletrônicos e comparados. Um modelo de regressão logística multivariada foi usado para explorar os possíveis preditores associados à piora clínica e morte hospitalar. A idade média foi de 57 anos (intervalo de 47 a 67 anos). Duzentos e sessenta e um pacientes (22%) desenvolveram doença grave após a admissão hospitalar. A regressão logística multivariada demonstrou que o escore SOFA mais alto (OR 1,32, IC 95% 1,22–1,43, $p < 0,001$ para deterioração e OR 1,30, IC 95% 1,11–1,53, $p = 0,001$ para morte), linfocitopenia (OR 1,81, 95% IC 1,13–2,89 $p = 0,013$ para deterioração; OR 4,44, IC 95% 1,26–15,87, $p = 0,021$ para óbito) na admissão eram fatores de risco independentes para piora clínica de pacientes não graves, graves e para a morte em pacientes graves. Na admissão, concentrações de dímero-D superiores a 1 µg/L (OR 3,28, IC 95% 1,19–9,04, $p = 0,021$), leucocitopenia (OR 5,10, IC 95% 1,25–20,78), trombocitopenia (OR 8,37, IC 95% 2,04– 34,44) e histórico de diabetes (OR 11,16, IC 95% 1,87–66,57, $p = 0,008$) também foram associados a maiores riscos de morte hospitalar em pacientes graves com COVID-19. Observou-se menor intervalo de tempo entre o início da doença e a ventilação mecânica não invasiva nos sobreviventes com doença grave em comparação com os não sobreviventes (10,5 dias, IQR 9,25–11,0 *vs.* 16,0 dias, IQR 11,0–19,0 dias, $p = 0,030$). O tratamento com glicocorticoides aumentou o risco de progressão da doença não grave para grave (OR 3,79, IC 95% 2,39–6,01, $p < 0,001$). A administração de medicamentos antivirais, especialmente oseltamivir ou ganciclovir, foi associada a uma diminuição do risco de morte em pacientes graves (OR 0,17, IC 95% 0,05–0,64, $p < 0,001$). Os autores concluem que, na população de estudo, durante a admissão hospitalar, um alto escore SOFA e linfocitopenia puderam prever que pacientes não graves desenvolveriam doença grave. O dímero D elevado, leucocitopenia, trombocitopenia e diabetes foram fatores de risco independentes para morte hospitalar em pacientes graves com COVID-19. A administração de oseltamivir ou ganciclovir pode ser benéfica para reduzir a mortalidade em pacientes graves.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Apesar de listarem as limitações do estudo, os autores não empregaram nenhuma ferramenta ou estratégia de mitigação dos fatores de confusão. Além disso, como característica de estudo de coorte retrospectiva, o tempo de acompanhamento dos participantes do estudo foi menor do que se espera para avaliar os efeitos das intervenções em médio e longo prazo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

IMUNOGLOBULINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se de relato de caso selecionado de COVID-19 com preparação policlonal de IgM como terapia adjuvante (isto é, pentaglobina), além de terapia antiviral, imunomoduladora e profilaxia antitrombótica. Em 4 de abril de 2020, uma paciente do sexo feminino com tosse e febre foi encaminhada ao departamento de emergência por suspeita de COVID-19. Ela tinha 43 anos e era portadora de trombofilia herdada sem episódios trombóticos anteriores e não estava tomando nenhum medicamento antitrombótico. Devido à anamnese de tosse, febre e suspeita de COVID-19, foi realizada uma tomografia computadorizada do tórax, revelando pneumonia intersticial bilateral com áreas de vidro fosco. Foi iniciado tratamento com hidroxicloroquina 200 mg duas vezes ao dia, azitromicina 500 mg diariamente, enoxaparina 4.000 UI duas vezes ao dia. Darunavir/Cobicistat 800 mg diariamente foram planejados como tratamento antiviral específico. Ademais, Vitamina C 1,5 gr por dia e Ceftaroline 600 duas vezes ao dia foram adicionadas para evitar a superinfecção bacteriana e adicionar ação antioxidante. O teste PCR em tempo real confirmou que a paciente estava com COVID-19. No dia 8 de abril, devido à piora, foi iniciada terapia com imunoglobulinas policlonais intravenosas (ou seja, pentaglobina), na dose de 5 ml/kg/diariamente por 3 dias por via intravenosa por um período de 12 h. Os autores justificam a escolha de que a trombofilia herdada pode estar associada ao aumento da taxa de tromboembolismo venoso durante hospitalização prolongada e/ou durante a COVID-19. Este fármaco mostrou boa tolerância e resposta para a paciente, obtendo redução progressiva dos marcadores inflamatórios PCR, IL6 e fibrinogênio. Efeitos colaterais comuns da pentaglobina, como anemia hemolítica e insuficiência renal, foram monitorados e não detectados. No dia da admissão, a IgG e a IgM anti COVID-19 mostraram concentrações aumentadas na linha de base. Após a administração de pentaglobina, as concentrações de IgG e IgM estavam aumentadas e houve conversão sérica de imunoglobulinas. Além disso, se registrou melhora clínica com redução da febre e melhora do desempenho pulmonar. Além disso, 7 dias após o início da terapia com pentaglobina e, 10 dias após a admissão, a paciente também teve depuração viral. Logo, ela teve alta, sem suporte de oxigênio e com boa condição sistêmica. A enoxaparina foi sugerida por mais 14 dias como tratamento domiciliar. Com base neste relato de caso, sugere-se que sejam realizados ensaios clínicos para testar a eficácia e segurança das imunoglobulinas policlonais na terapia adjuvante da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação, os autores não descreveram as características demográficas da paciente. Ademais, relatos de caso não possibilitam fornecer evidências robustas para gestão.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E OSELTAMIVIR

RELATO DE CASO \ *IRÃ*

Um dos aspectos proeminentes da COVID-19 é a característica da doença na população pediátrica. Neste estudo retrospectivo, foram descritos os casos de quatro pacientes do sexo masculino, de 8 a 13

anos de idade, com COVID-19 confirmada por amostragem nasotraqueal (RT-PCR) e características clínicas típicas, que apresentaram diferentes desfechos clínicos. O paciente nº 1 era um menino de 11 anos de idade com anemia aplástica subjacente, que apresentou febre, tosse, taquipneia, retração, crepitação e hemoptise. Durante o curso da doença, o paciente apresentou dificuldade respiratória, foi intubado e recebeu ventilação mecânica. Evoluiu para insuficiência respiratória total e faleceu 8 horas após a admissão. O paciente nº 2, um menino de 8 anos de idade, não possuía doença subjacente. Apresentou febre e tosse improdutiva. A radiografia torácica e a tomografia computadorizada do tórax demonstraram opacidades subpleurais em vidro fosco. A hidroxicloroquina e o oseltamivir foram iniciados por via oral. O paciente não apresentou dificuldade respiratória grave exigindo ventilação mecânica e recebeu alta em seis dias com boas condições gerais. O paciente nº3 era um menino de 12 anos, também sem qualquer doença subjacente detectada. Seus sinais e sintomas clínicos também incluíam febre e tosse seca. Novamente, esse paciente demonstrou opacidade subpleural em vidro fosco na radiografia torácica e na tomografia computadorizada de tórax. Hidroxicloroquina oral e Oseltamivir foram administrados. Este paciente também recebeu alta em 7 dias com condições clínicas estáveis. Por fim, o paciente nº 4, um menino de 13 anos com cardiopatia cianótica congênita subjacente (ventrículo único, cianose e hipertensão pulmonar, apresentou febre, tosse seca e taquipneia, creptações inspiratórias bem disseminadas, retração intercostal e subcostal. Na tomografia computadorizada, foram encontradas opacidades subpleurais em vidro fosco. O tratamento incluiu hidroxicloroquina oral, azitromicina, naproxeno e oxigênio suplementar; adicionado com digoxina e furosemida para o tratamento de doenças cardíacas subjacentes. O paciente permaneceu hospitalizado, recebendo atendimento médico. Como resultados, os autores avaliam que metade dos pacientes citados neste estudo não apresentava nenhuma doença subjacente e receberam alta após a recuperação da doença. Dois outros tiveram cursos diferentes. Um com anemia aplástica, que morreu, e o outro com cardiopatia congênita cianótica em tratamento. Segundo os autores, a COVID-19 também afeta gravemente a população pediátrica, enquanto que os desfechos clínicos podem ser melhores nesses pacientes, caso não haja nenhuma condição subjacente. Alertam que qualquer doença sistêmica importante requer cautela em relação aos cuidados médicos prestados. Defendem que a população pediátrica não deve ser considerada apenas como uma via de transmissão, e que a resposta à pergunta de por que os pacientes pediátricos não são tão afetados quanto os adultos, pode ser um dos esclarecimento mais importantes para o tratamento da COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As características clínicas dos pacientes foram parcialmente descritas. Não há informação suficiente sobre os tratamentos recebidos pelos pacientes (doses, duração do tratamento, etc.), nem informação sobre possíveis efeitos adversos relacionados a esses tratamentos. Por fim, o artigo foi publicado como uma série de casos, porém, devido ao número limitado de pacientes, informa-se que, nesta análise metodológica, tal estudo foi considerado como relato de casos.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Neste trabalho, os autores revisaram as características farmacocinéticas e os efeitos antivirais da cloroquina e da hidroxicloroquina, além dos efeitos colaterais e evidências clínicas do uso dessas drogas no tratamento da COVID-19. Os Sulfatos e os fosfatos de cloroquina, comercializados como medicamentos antimaláricos, são referidos como cloroquina (CQ). A hidroxicloroquina (HCQ), um derivado da CQ, também é usada como medicamento antimalárico, mas atualmente é amplamente utilizada em doenças autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide. Ambos pertencem ao grupo de derivados 4-aminoquinolina e compartilham muitas propriedades farmacológicas semelhantes. A biodisponibilidade do HCQ pode atingir 50% após a administração oral, com o pico após 1–2 horas. Cerca de 55% da droga se liga aos componentes do plasma no sangue. A concentração no fígado, baço, rim e pulmão é 200 a 700 vezes maior que a concentração plasmática e no cérebro e tecido da medula espinhal é 10 a 30 vezes maior. CQ e HCQ foram usados pela primeira vez na prevenção e tratamento da malária, mas foi relatado que exibem efeitos anti-inflamatórios, imunomodulatórios, anti-infecciosos, antitrombóticos e metabólicos. Experimentos *in vitro* demonstram que a CQ e a HCQ podem inibir o crescimento de uma variedade de vírus, incluindo SARS-coronavírus, coronavírus humano OC43, enterovírus EV-A71, vírus Zika e influenza A H5N1 por diferentes mecanismos como o aumento do pH intracelular (capaz de bloquear a infecção viral); inibição da expressão gênica viral em células T CD4+; interferência na glicosilação de receptores ACE2 para o SARS-CoV; além de inibição da autofagia com resultados na infecção e na replicação viral. Dados *in vivo* constataram que a CQ também pode inibir a autofagia no pulmão de camundongo com infecção induzida por influenza aviária H5N1 e reduzir o dano epitelial alveolar. A CQ a HCQ podem reduzir significativamente a produção de citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6 ou IL-18, TNF-α e INF-γ, que demonstraram estar significativamente aumentadas em pacientes com COVID-19 e estão intimamente relacionados à síndrome respiratória aguda (SRA) e a outros efeitos sistêmicos. Uma metanálise, contendo 6 ensaios clínicos concluídos e 23 em andamento na China, sugeriu que a CQ poderia ser um tratamento potencial para a COVID-19. Um estudo do Centro de Saúde Pública de Xangai mostrou que os pacientes com COVID-19 que receberam sulfato de hidroxicloroquina apresentaram melhor prognóstico. Os autores defendem que a HCQ e CQ exercem efeitos anti-SARS-CoV-2 *in vitro* e *in vivo* e representam possíveis opções de tratamento para COVID-19. No entanto, a pouca evidência clínica de seus efeitos resulta de alguns ensaios clínicos realizados em apenas um centro. Portanto, eles concluem que: 1) São necessários ensaios clínicos randomizados controlados multicêntricos para esclarecer a eficiência e segurança de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19; 2) Considerando suas toxicidades oculares, cardíacas e neuro, a CQ e a HCQ não devem ser recomendados como medicamentos preventivos para a pandemia de COVID-19; 3) O acompanhamento de pacientes que receberem tratamento com CQ ou HCQ é necessário para acessar seus possíveis benefícios e os efeitos colaterais a longo prazo; 4) A dosagem de CQ e HCQ e seu regime de combinação com outros medicamentos em ensaios clínicos devem ser adequadamente ajustados.[8]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi utilizada ferramenta para análise da revisão descritiva. Os autores reuniram importantes informações a respeito da farmacologia da CQ e da HCQ e dos seus efeitos antiviral e anti-inflamatório, construindo um raciocínio para justificativa do uso das duas drogas como alternativas ao tratamento da COVID-19. No entanto, os achados clínicos que suportam o uso das duas drogas em pacientes com COVID-19 descritos nesta revisão são de estudos conduzidos em um único centro na China. Por isso, os autores reforçam a importância de mais ensaios clínicos randomizados e multicêntricos que suportem a indicação da CQ e da HCQ para o tratamento da COVID-19.

CÉLULA-TRONCO MESENQUIMAL

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Trata-se do relato de caso de um paciente que era membro de uma equipe de pesquisa na Espanha, que iniciou com quadro de mal-estar geral, febre e tosse seca, anorexia, hiposmia e hipogeusia. Foi iniciado tratamento domiciliar com hidroxicloroquina 200 mg/8h e azitromicina 500 mg/24 h. Houve piora do quadro, o que motivou a internação com saturação de oxigênio de 92%, leucopenia neutrofílica muito acentuada com linfocitose; PCR 19,6 mg/dL, VHS 86 mg/dL; ferritina 2.512 ng/mL; aumento de transaminase > 3 x LSN (limite superior de normalidade). A radiografia mostrou foco pneumático bilateral de baixa intensidade sugestivo de infecção viral e o resultado positivo no exame de RT-PCR confirmou a infecção por SARS-CoV2. O tratamento foi mantido com hidroxicloroquina 200 mg/12 h, azitromicina 500 mg/24 h e paracetamol 1 g/8h, enoxaparina sódica 60 mg/dia, oxigenoterapia cânula nasal a 3 L/min. O paciente continuou com dispneia e valores laboratoriais alterados: Hb 12 g/dL; leucopenia com linfocitose muito acentuada; transaminases e fosfatase alcalina elevadas; dímero D de 307 µg/L (< 230 Ref.), ferritina 2.283 ng/mL e PCR 9,5 mg/dL. A tomografia computadorizada (TC) mostrou uma nova imagem broncopneumônica periférica em vidro fosco na base do lobo superior do pulmão esquerdo e envolvimento periférico persistente do parênquima pulmonar direito e espessamentos vasculares mais evidentes do que nas radiografias anteriores. Diante das condições, foi administrada, por via intravenosa, uma dose de 80 x 10 E6MSC (células-tronco mesenquimais) de medula óssea alogênica (1 x 10 E6MSC/kg de peso) em suspensão de 100 cm³ de solução salina administrada a uma taxa de 40 gotas/min. Não foram registrados complicações ou efeitos adversos. Às 24 horas, o paciente estava afebril com melhora generalizada dos parâmetros clínicos e bioquímicos, com persistência da dificuldade de ingestão devido à hiposmia e hipogeusia, mas que melhorou acentuadamente após 48 horas. Após o quinto dia, todos os parâmetros bioquímicos estavam na faixa normal e os sintomas clínicos relacionados ao coronavírus desapareceram, mantendo a perda de apetite e cansaço. A TC mostrou uma clara melhora no foco pulmonar direito e na alteração do pulmão esquerdo. O paciente recebeu alta com tratamento anticoagulante por um mês. O exame de PCR para SARS-CoV-2 foi negativo, um mês depois. Os autores concluem que, mesmo assumindo o papel que a imunidade natural poderia desempenhar e discutindo os efeitos benéficos da hidroxicloroquina, foi especulado que o efeito imunomodulador e pró-regenerativo da administração intravenosa de altas doses de MSC possa ter sido a principal responsável pelos fatores clínicos e biológicos favoráveis. Há

ensaios clínicos em andamento que devem fornecer dados de qualidade que permitam avançar no conhecimento desta proposta terapêutica inovadora.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram descritas, não sendo possível identificar nem o gênero. Apesar dos resultados positivos obtidos, deve-se considerar que o paciente também utilizou hidroxicloroquina, ainda considerada uma terapêutica experimental para COVID-19.

CORTICOSTEROIDES E PRODUTOS BIOLÓGICOS

REVISÃO NARRATIVA \ *PORTUGAL*

O manejo de pacientes com asma grave durante a pandemia de COVID-19 pode ser um desafio, principalmente para aqueles em terapia com produtos biológicos. Ainda não há evidências se o tratamento com corticosteroides inalados (ICS) influencia na suscetibilidade ao SARS-CoV-2, bem como a gravidade e mortalidade da COVID-19. Os médicos devem seguir as recomendações das diretrizes atuais baseadas em evidências para evitar perda de controle e exacerbações. Nos casos dos biológicos, quando um paciente com asma desenvolve COVID-19, o médico deve avaliar se o tratamento deve ser mantido ou retirado enquanto a infecção estiver ativa, devendo fazer parte da decisão as terapias biológicas disponíveis, que visam a resposta imune do tipo 2, que seriam seguros no contexto da COVID-19. Várias sociedades, como a British Thoracic Society (BTS) e a Sociedade Italiana de Alergia, Asma e Imunologia Clínica, recomendam a continuação do tratamento biológico e destacam a necessidade de esforços de transição do local de administração do medicamento (da clínica para o atendimento domiciliar). Os serviços devem se organizar para promover uma administração doméstica de produtos biológicos, e os pacientes devem ser aconselhados a continuar seus tratamentos. Sobre os tratamentos para COVID-19 como hidroxicloroquina, cloroquina, zinco e azitromicina, que nenhum estudo controlado randomizado demonstrou eficácia, teoriamente, não teriam interferência nos produtos biológicos para pacientes com asma grave. Outros estudos randomizados controlados (ECR) envolvendo antivirais (remdesivir, lopinavir e ritonavir), plasma convalescente e desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanizados contra a infecção por SARS-CoV2 (tocilizumabe) que estão em estudo, potencialmente também seriam compatíveis com produtos biológicos utilizados no tratamento de asma grave. Em ensaios controlados com placebo com omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, reslizumabe e dupilumabe em pacientes com asma, não foi relatado até o momento risco de aumento da suscetibilidade à infecção ou efeito imunossupressor e, no caso do omalizumabe, existe um possível efeito anti-infeccioso; portanto, não há necessidade de interromper esses tratamentos durante a pandemia. Os autores concluem que se deve avaliar com precisão e garantir que os pacientes com asma mantenham seu tratamento de controle, incluindo terapias biológicas, considerando idade, doenças comórbidas e circunstâncias específicas, como questões socioenocômicas.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma revisão de estudos e diretrizes para orientar o gerenciamento do tratamento de pacientes com asma grave durante a pandemia, visto que são pacientes que apresentam maior risco de mortalidade relacionada à COVID-19 e as evidências nessa população são escassas. Os autores não citam como foi realizado o processo de busca ou mesmo critérios de escolha dos estudos e diretrizes utilizadas.

TOCILIZUMABE, CORTICOSTEROIDES, IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA, HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Estudos recentes vem demonstrando que pacientes gravemente doentes com COVID-19 tendem a ter uma alta concentração de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-6. Ademais, diversos achados indicam que a síndrome da “tempestade de citocinas” (CSS) pode contribuir para a mortalidade da COVID-19. Baseado neste contexto, os autores deste trabalho realizaram um revisão narrativa sobre o assunto, a qual traz também possíveis tratamentos para o manejo da CSS. Um achado bastante comum de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foi a infiltração pulmonar exagerada de células Th17 CCR6+ e de células T CD8+ altamente citotóxicas. Além disso, fora relatado que o SARS-CoV-2 é capaz de induzir macrófagos a produzir IL-6 seletivamente para promover a necrose linfocitária diretamente. Diversos outros mecanismos moleculares que podem explicar o aparecimento da CSS também foram relatados. No que tange aos potenciais tratamentos que vem surgindo para a COVID-19 associada à CSS, os autores trouxeram alguns achados. O Tocilizumabe (TCZ), um inibidor do receptor de IL-6, vem demonstrando, em alguns relatos de casos, eficácia e segurança no tratamento da COVID-19, mesmo em pacientes com outras doenças concomitantes. Além disso, um estudo retrospectivo concluiu que o TCZ diminuiu rapidamente os níveis de Proteína C-reativa em todos os pacientes (n = 15), com exceção de três que estavam gravemente enfermos e acabaram vindo a óbito. Esses pacientes que foram a óbito tiveram um aumento contínuo da IL-6, indicando que doses repetidas de TCZ podem ser necessárias em pacientes com COVID-19 em estado grave. Um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico, de braço único, com 63 pacientes, mostrou que o TCZ melhorou os parâmetros respiratórios e laboratoriais e aumentou a probabilidade de sobrevivência (taxa de mortalidade = 11%). Embora o tratamento da COVID-19 com TCZ seja relativamente apropriado e seguro, ele ainda precisa ser estudado em grupos populacionais maiores e em estudos de melhor qualidade metodológica. O uso de corticosteroides também tem sido investigado para tratamento da CSS em pacientes com COVID-19. Entretanto, os achados ainda são controversos quanto ao benefício do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes graves. O uso da imunoglobulina intravenosa (IVIG) em algumas pesquisas demonstraram o benefício sobre a mortalidade de pacientes adultos com casos severos de sepse. Entretanto, os estudos relatados não foram realizados em pacientes com COVID-19. Apesar da falta de evidências clínicas, alguns países passaram a adotar a Hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. Uma metanálise incluiu quatro ensaios clínicos e três estudos observacionais. Infelizmente, os autores concluíram que a HCQ

não possui efeito clínico em pacientes com COVID-19. No entanto, um ensaio clínico randomizado, que incluiu pacientes (*n* = 81) com COVID-19 gravemente enfermos, indicou que 15% dos pacientes (6 de 40) morreram no grupo com baixa dosagem (ou seja, 450 mg duas vezes ao dia no dia 1 e uma vez ao dia por 4 dias). O estudo também indica que a alta dosagem de HCQ pode não ser adequada para pacientes em estado crítico por causa de seus riscos potenciais.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica do texto identificou alguns pontos fracos na revisão. Os autores pautaram suas discussões em estudos retrospectivos, com espaço amostral pequeno e sem detalhes dos resultados alcançados e também em relatos de casos. Além disso, muitas hipóteses de tratamento foram levantadas baseadas apenas no mecanismo de ação dos fármacos, e em resultados de estudos *in vitro* e *in vivo*. Desta forma, ensaios clínicos randomizados são necessários para se estabelecer a real eficácia de um medicamento sobre uma doença.

REFERÊNCIAS

1. Johnson BS, Laloraya M. **A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization [published online ahead of print, 2020 Jul 1].** Cytokine Growth Factor Rev. 2020;S1359-6101(20)30116-7. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.06.014
2. Yin-Qui H, Sheng-Quan T, Xiao-Le X *et al.* **No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-Labeled Prospective Study.** Front. Pharmacol. 11:1071. doi: 10.3389/fphar.2020.01071
3. Bhuyan MA, Al Mahtab M, Ashab E, Haque MJ, Hoque SMM, Faizul Huq A, *et al.* **Treatment of COVID-19 Patients at a Medical College Hospital in Bangladesh.** Euroasian J hepato-gastroenterology [Internet]. 2020;10(1):27–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742969
4. Chen F, Zhong M, Liu Y, *et al.* **The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China.** Journal of Critical Care 60 (2020) 32–37. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.003
5. Liu J, Zhang S, *et al.* **Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study, 2020.** Ann. Intensive Care 10:99 https://doi.org/10.1186/s13613-020-00706-3
6. Carannante N, Fiorentino G, Corcione A, Di Sarno R, Spatarella M, Maturo N, *et al.* **Administration of Immunoglobulins in SARS-CoV-2-Positive Patient Is Associated With Fast Clinical and Radiological Healing: Case Report [Internet].** Vol. 7, Frontiers in Medicine . 2020. p. 388. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00388
7. Eghbali A, Shokrollahi S, Mahdavi NS, Mahdavi SA, Dabbagh A. **COVID-19 in pediatric patients: A case series.** J Cell Mol Anesth. 2020;5(1):3-5.
8. Zou L, Dai L *et al.* **Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19, 2020.** Arch. Pharm. Res., https://doi.org/10.1007/s12272-020-01258-7
9. Soler RR, Rius Taruella J, Melgosa Camarero MT. **Abordaje terapéutico del SARS-CoV-2 (COVID-19) mediante células mesenquimales de médula ósea alogénica expandidas.** Conceptos a propósito de un primer caso en España. Med Clin (Barc). 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.018
10. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, *et al.* **COVID-19, asthma, and biologic therapies: What we need to know.** World Allergy Organ J. 2020;16;13(5):100126. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100126
11. Tang Y, Liu J, Zhang D. **Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies.** Front. Immunol. 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
12. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 88: busca realizada em 6 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04501796/EUA	Produto biológico	IL-7 humana recombinante de ação prolongada (NT-I7)	Placebo	Recrutando	06/08/2020	NeoImmuneTech
2	NCT04501783/ Federação Russa	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Ativo, não recrutando	06/08/2020	R-Pharm
3	NCT04501952/País não declarado	Antiviral	Remdesivir	Placebo	Ainda não recrutando	06/08/2020	Gilead Sciences
4	NCT04501978/EUA	Antiviral	LY3819253; Remdesivir	Placebo	Recrutando	06/08/2020	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT); University of Copenhagen; Medical Research Council; Kirby Institute; Washington D.C. Veterans Affairs Medical Center; AIDS Clinical Trials Group; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); US Department of Veterans Affairs; Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL); Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN)
5	NCT04502472/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	06/08/2020	Inova Health Care Services

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
6	NCT04502342/Guiné	Antimaláricos, antibiótico e antivirais	Hidroxicloroquina + azitromicina	Cospherunato/ azitromicina; Cospherunate/ Phytomedicine/ Azitromicina	Inscrição por convite	06/08/2020	Institute for Research and Development of Medicinal and Food Plants of Guinea
7	NCT04501965/Guiné	Antimaláricos, antibiótico e fitoterápicos	Hidroxicloroquina + azitromicina;	Quinquina-Stevia/ Azythromycin; 4Plants/ Azythromycin	Inscrição por convite	06/08/2020	Institute for Research and Development of Medicinal and Food Plants of Guinea
8	NCT04502069/Israel	Antineoplásico	Opaganib	Sem comparador	Ainda não recrutando	06/08/2020	RedHill Biopharma Limited
9	NCT04502667/México	Suplemento de dieta	Colecalciferol	Sem comparador	Recrutando	06/08/2020	Coordinación de Investigación en Salud, Mexico; Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez; Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
10	NCT04502433/Reino Unido	Surfactante	CUROSURF® (poractant alfa)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	06/08/2020	Chiesi Farmaceutici S.p.A.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.